



AP

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

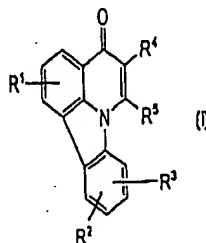
<p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/475, A61P 15/00, 15/10, 43/00, C07D 471/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/32195</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月8日(08.06.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06752</p> <p>(22) 国際出願日 1999年12月2日(02.12.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/343185 1998年12月2日(02.12.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 鈴木茂治(SUZUKI, Shigeharu)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 阿曾佳郎(ASO, Yoshio)[JP/JP] 〒426-0078 静岡県藤枝市南駿河台2-5-8 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 渡辺望稔, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.) 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: PREPARATIONS FOR INTRAURETHRAL ADMINISTRATION

(54)発明の名称—尿道内投与製剤—

(57) Abstract

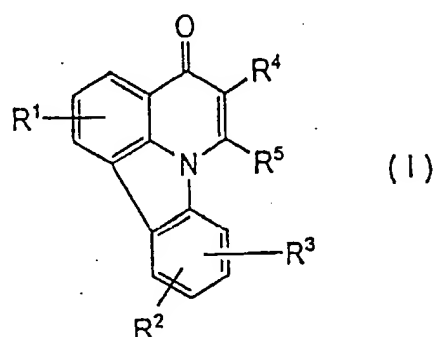
Medicinal compositions for intraurethral administration which contain, as the active ingredient, at least one member selected from among compounds having a cyclic GMP phosphodiesterase (hereinafter referred to simply as cGMP-PDE) inhibitory effect, in particular, pyridocarbazole derivatives represented by general formula (I), salts thereof and solvates thereof. These compositions potently and selectively inhibit cGMP-PDE without being affected by drug absorption caused by foods, exert little side effects, have a high safety, and exhibit excellent therapeutic effects on erectile dysfunction and female sexual dysfunction.



(57)要約

サイクリックGMPホスホジエステラーゼ（以下、cGMP-PDEと略記する）阻害作用を有する化合物、特に、化学式（I）で表されるピリドガルバゾール誘導体、その塩または溶媒和物の少なくとも一つを有効成分とする尿道内投与のための医薬組成物を提供する。

この組成物は、cGMP-PDEを強力にかつ選択的に阻害し、食餌による薬物吸収の影響を受けることがなく、副作用が少なく、安全性が高く、勃起不全の治療及び女性性的機能不全の治療に優れた効果を発揮する。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TG チャード  
TD トーゴ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュー・ジーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

## 明 細 書

## 尿道内投与製剤

## 技術分野

本発明はサイクリックGMPホスホジエステラーゼ（以下、cGMP-PDE  
5 と略記する）を強力にかつ選択的に阻害し、安全性が高く、勃起不全の治療及び  
女性性的機能不全の治療に優れた効果を発揮する尿道内投与医薬組成物に関  
する。

## 技術背景

勃起不能とは、雄性における性交能力の欠如と定義することができ、より具体  
10 的には、勃起不能または勃起不全を、性交に十分な陰茎硬度や勃起持続時間を得  
ることができない状態と定義することができる。その有病率は50歳までの男性  
人口の2～7%といわれ、これは年齢とともに更に増加すると報告されている。  
そして、日本では推定約300万人の勃起不全患者がいるといわれている。その  
大多数は心因性というよりはむしろ器質性の問題からのものである。今日の医学  
15 的治療は、フェノキシベンザミン、フェントラミン、パパベリンおよびプロスタ  
グランジンE1誘導体で単独またはそれらの組み合わせのいずれかの血管作動性  
物質の海綿体内注射で良好な勃起を誘発することが報告されているが、これらの  
薬物のいくつかを海綿体内投与すると、陰茎の痛み、持続勃起および繊維増多が  
伴う。また、日本では海綿体内への自己注射は認められておらず、実用的に使用

することができない。カリウムチャネルオープナーおよび血管作動性腸管ペプチドも海綿体内投与で活性であることが示されているが、コストおよび安全性の問題のため実用化に至っていない。海綿体内投与経路に代わるものは、陰茎に適用されるニトログリセリンのパッチ剤の使用である。これは、有効性が示されているが患者およびパートナーの双方に副作用をもたらす。

一方、経口投与医薬組成物の効能は低く、ヒトにおける十分に管理された臨床試験の報告は殆どなかった。近年臨床試験が行われている 5-[2-エトキシー-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン クエン酸塩（以下、シルденаフィルと略記する）の経口投与での臨床試験結果が報告されている（ドラッグス オブ ザ フューチャー (Drugs of the Future), 22巻, 138-143頁, 1997年)。

この化合物は上市されているが、頭痛、紅潮、消化不良、筋肉痛および視覚障害等の副作用が報告されており、また、薬物の体内への吸収が食餌の影響を受けやすいことが知られている。

さらに、尿道内投与に着目してみると、特表平4-501707号公報や特表平5-506800号公報において、血管作動性の $\alpha$ 遮断剤、プロスタグランディン類、血管作動性腸管内ポリペプチド(VIP)等を経尿道的に投与する勃起不能の治療方法が開示されている。最近になって、プロスタグランジン医薬組成物であるアルプロスタジルを含有するペレット剤を経尿道的に投与する医薬組成物が開発され、その有効性と安全性について報告されている（ザ ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン (The New Englan

d Journal of Medicine), 336巻, 1-7頁, 1997年)が、その有効性は確認されているものの、依然として陰茎の痛みが認められたり、低血圧が認められるなど、安全で副作用のない勃起不全治療剤として十分であるとは言えない。

- 5 勃起のメカニズムにおいて、選択的にcGMP分解系を抑制することによってもcGMPの濃度を維持し、陰茎を勃起させることができると考えられる。すなわち、特異的にcGMPの分解を触媒する酵素ホスホジエステラーゼ（以下、PDEと略記する）の阻害剤がこのような副作用のない新しい治療薬として期待される。このようにPDEを阻害すればcGMPが増加し、これらの治療につなが
- 10 ると考えられるが、現在、PDEには少なくとも7種類のアイズAIMの存在が確認されている（フィジオリジカル レビューズ (Physiological Reviews)、75巻、725-748頁、1995年）。そのうち5種類のアイズAIMが広く多くの組織に共通して分布している。サイクリック
- GMP（以下、cGMPと略記）を選択的に分解するアイズAIMは2つあり、
- 15 PDEタイプI（カルモジュリン依存性PDE）、およびPDEタイプV（cGMP-PDE）の2つである。一方、PDEタイプIII、およびPDEタイプIVは、サイクリックAMP（以下、cAMPと略記）を選択的に分解し、PDEタイプIIには基質選択性がない。後3者のアイズAIMを阻害するとcAMPが増加し、心筋収縮力の増加、心拍数の増加、全身血圧の低下など様々
- 20 な副作用が起こることが容易に予想される。また心筋内でcGMPを増加させると収縮力が低下するとの報告もあるが、タイプVのPDEは心筋における分布は認められていない。また、PDEタイプVIは網膜に存在しており、このPDE

の阻害により、視界が青みを帯びたり、光に対して過敏になるなどの視覚障害が発生することが予想される。従って、タイプVのPDEを選択的に阻害することにより、全身血圧を低下する作用、心臓や網膜に対する副作用の少ない選択的な作用が期待される。

- 5 現在までのところcGMP-PDE阻害剤としては、例えばピラゾロピリミジノン誘導体として欧州特許公開463756号公報もしくは欧州特許公開526004号公報、プリノン誘導体として特開昭63-196585号公報、特開平2-88577号公報、国際公開WO94/00453号公報、特開平8-231545号公報、特開平8-231546号公報もしくは特開平9-12464
- 10 8号公報、キナゾリン誘導体として特開昭52-100479号公報、国際公開WO95/06648号公報、国際公開WO96/26940号公報、特開平8-104679号公報、特開平7-126255号公報、特開平6-192235号公報もしくは特開平7-10843号公報、キナゾリノン誘導体として特開平2-193983号公報、国際特許公開93/12095号もしくは特開平8
- 15 -253457号公報、ピリミジン誘導体として特開昭53-103497号公報、特開昭61-236778号公報、米国特許第5294612号公報、特開平2-42079号公報、特開平2-56484号公報、特開平2-40388号公報、特開平3-261785号公報、特開平7-89958号公報、特開平7-267961号公報、特開平7-330777号公報、特開平8-1435
- 20 71号公報、米国特許第5525604号公報、米国特許第5541187号公報、国際公開WO96/28429号公報、国際公開WO96/28448号公報もしくは特開平8-253484号公報、ピリミジノン誘導体として特開平2

- 2 9 5 9 7 8 号公報、国際公開WO 9 3 / 0 6 1 0 4 号公報、国際公開WO 9 3 / 0 7 1 4 9 号公報もしくは国際公開WO 9 4 / 0 5 5 6 1 号公報、グリゼオール誘導体として特開昭 6 2 - 3 0 7 9 6 号公報、フェニルピリドン誘導体として特開平 1 - 3 1 1 0 6 7 号公報もしくは特開平 3 - 1 4 5 4 6 6 号公報、ジヒドロピリジン誘導体として特開平 2 - 2 2 3 5 8 0 号公報、多環式グアニン誘導体として国際公開WO 9 1 / 1 9 7 1 7 号公報もしくは国際公開WO 9 4 / 1 9 3 5 1 号公報、ベンズイミダゾール誘導体として特開平 5 - 2 2 2 0 0 0 号公報もしくは国際公開WO 9 7 / 2 4 3 3 4 号公報、フルオレノン誘導体として特開平 7 - 6 1 9 4 9 号公報、アントラニル酸誘導体として特開平 8 - 1 8 8 5 6 3 号公報、ピリダジン誘導体として特開平 8 - 2 2 5 5 4 1 号公報、ピラゾロキノリン誘導体として国際公開WO 9 6 / 2 8 4 4 6 号公報、ピリドピラジノン誘導体として特開平 8 - 2 6 9 0 5 9 号公報、インドール誘導体として国際公開WO 9 6 / 3 2 3 7 9 号公報、ジヒドロピラゾロン誘導体として特開平 8 - 3 1 1 0 3 5 号公報、またはフタラジン誘導体として国際公開WO 9 6 / 0 5 1 7 6 号公報、イミダゾキナゾリン誘導体として国際公開WO 9 8 / 0 8 8 4 8 号公報、チエノピリミジン誘導体として国際公開WO 9 8 / 0 6 7 2 2 号公報にそれぞれ開示されている。しかしながら、これらの化合物を含む尿道内投与用の勃起不全治療用組成物に関する記載はない。

- 一方、ピリドカルバゾール誘導体についてみると、WO 9 7 / 4 5 4 2 7 号公報に PDE-V 阻害作用を有すること、並びに勃起不全に使用できることが開示されているが、尿道内投与用の医薬組成物についてはまったく記載がない。

## 発明の開示

本発明の目的は酵素選択性が高く強力なc G M P - P D E 阻害作用を有する化合物の少なくとも一つを有効成分として含有する、副作用が少なく安全性の高い新規な勃起不全治療用医薬組成物あるいは女性性的機能不全治療用医薬組成物、

- 5 特に尿道内投与のための医薬組成物を提供することである。

本発明の目的は酵素選択性が高く強力なc G M P - P D E 阻害作用を有する化合物の少なくとも一つを有効成分として含有する、副作用が少ない安全性の高い新規な尿道内投与のための医薬組成物を提供することである。

- また、特に前述のような従来技術における問題点を少なくとも一つ以上克服し
- 10 た、酵素選択性が高く強力なc G M P - P D E 阻害作用を有する化合物の少なくとも一つを有効成分として含有する尿道内投与のための勃起機能不全に対する医薬組成物および女性性的機能不全に対する医薬組成物を提供することである。

さらに、上記の医薬組成物の少なくとも一つを尿道内に投与する勃起不全または女性性的不全の予防もしくは治療方法を提供する。

- 15 また、勃起不全または女性性的不全の予防もしくは治療用薬剤の製造のための上記の医薬組成物の少なくとも一つの使用を提供する。

本発明者らはc G M P - P D E 阻害作用を有する化合物を尿道内投与すると、経口投与のような初回通過効果を受けず、消化管系の副作用を軽減できる、吸収が食餌の影響を受けない、速やかな吸収と適切な薬効持続時間等のより好ましい

- 20 吸収動態が得られること、及び海綿体注射に比べて陰茎の痛みや持続勃起及び繊維化等の副作用、または低血圧などの全身性の副作用がなく、自己投与可能で患者・医師の負担がより小さい等の臨床上的有用性が高いことを見出し、本発明を



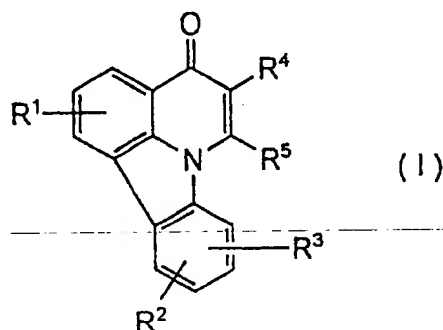
完成するに至った。

より好ましくは、強力かつ選択的にタイプVのPDE阻害活性を持つ化合物として、後述する式(I)で表されるピリドカルバゾール誘導体及びその塩についての勃起不全治療用医薬組成物および女性性的機能不全の治療用医薬組成物とし

5 て尿道内投与で有用であることを見出し、本発明を完成した。

本発明の第一の態様は、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害作用を有する化合物、またはその塩または溶媒和物の少なくとも一つを有効成分とすることを特徴とする尿道内投与のための医薬組成物、特に、勃起不全の予防または治療用あるいは女性性的不全の予防または治療用の該組成物である。

10 本発明の第二の態様は、下記式(I)



(式中、R<sup>1</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2,2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1個の水酸基で置換され

ていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基およびピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または下

## 5 記式 (II)



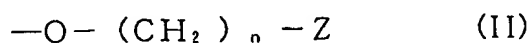
(式中、Z は、水素原子、カルボキシル基、1 個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基あるいは炭素原子数 1 もしくは 2 のアルキル基  
10 で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基またはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、1 個のカルボキシル基または炭素原子数 1 もしくは 2 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジニルカルボニル基、モルホルルカルボニル基、水  
酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシ  
15 メチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 もしくは 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、および 4-メトキシフェノキシ基からなる群から選ばれ、n は 1 ないし 6 の整数を表す。) であり、R<sup>2</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護され  
20 ていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、4-モルホルルアセチル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または

- 分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基およびピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、および 1
- 5 個の炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基からなる群から選ばれ；  
 $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、および炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基からなる群から選ばれ； $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボキシル基、フェノキ
- 10 シ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホルルカルボニル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基およびアミノ
- 15 基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に 1 または 2 置換されていても良いベンジル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナ
- 20 フチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、および炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれ； $R^5$  は、水素原子またはメチル基であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  が同時に水素原子であるとき

は、 $R^1$  は、水素原子、ベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基またはフリルメチル基ではない。) で表される化合物、その塩またはその溶媒和物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための医薬組成物である。

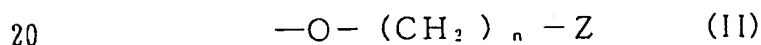
- 5 上記式 (I) で表わされる化合物において好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

$R^1$  は、置換位置は2位が好ましく、水酸基、または下記式 (II)



- 10 (式中、Zは、水素原子、カルボキシル基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基もしくはピリミジニル基を表し、nは1ないし4のいずれかの整数を表す。) であることが好ましい。
- 15

また、 $R^1$  は、置換位置が2位であり、水酸基、または下記式 (II)



(式中、Zは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイ

ル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基を表し、nは1ないし4のいずれかの整数を表す。)であることが、より好ましい。

- 5  $R^2$ 、 $R^3$  が同時に水素原子でないことが好ましく、 $R^2$  の置換位置が9もしくは10位であり、 $R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 $R^3$  が水素原子であることが好ましい。さらに、 $R^2$  が置換位置が9位のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり、 $R^3$  が水素原子であることが
- 10 より好ましい。

$R^4$  は、水素原子、炭素原子数1または2のアルキル基、ピリミジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基であることが好ましい。

さらに、 $R^4$  は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であることが、より好ましい。 $R^5$  は、水素原子であることが好ましい。

- 15 置換基の組み合わせとしては、 $R^1$  の置換位置が2位であり、 $R^1$  は、水酸基、または下記式 (II)



- (式中、Zは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1
- 20 ないし4のアルカノイル基、水酸基、フェニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基を表し、nは1ないし4の整数を表す。)であり； $R^2$  は、置換

位置が 9 位のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり； $R^3$  は、水素原子であり； $R^4$  は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であり； $R^5$  は、水素原子であることが好ましい。

特に好ましい化合物は、9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン、その塩またはその溶媒和物である。

本発明の第三の態様は、上記式 (I) で表される化合物、その塩またはその溶媒和物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための勃起不全の予防または治療に用いられる医薬組成物である。

10 本発明の第四の態様は、上記式 (I) で表される化合物、その塩またはその溶媒和物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための女性性機能不全の予防または治療に用いられる医薬組成物である。

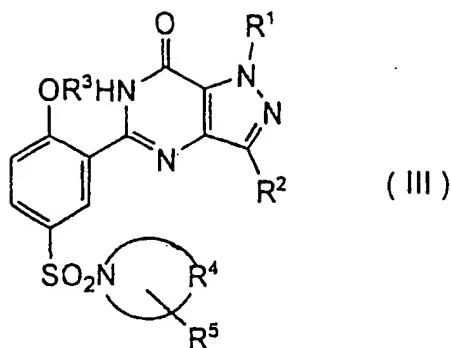
本発明の第三または第四の態様において、上記式 (I) で表わされる化合物における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは第二の態様と同様

15 である。

本発明の第五の態様は、9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン、その塩またはその溶媒和物を有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための医薬組成物、特に、勃起不全の予防または治療用ある

20 いは女性性的不全の予防または治療用の該組成物である。

本発明の第六の態様は、下記式 (III)



(式中、 $R^1$  はH、炭素原子数1ないし3のアルキル基、炭素原子数3ないし5のシクロアルキル基または炭素原子数1ないし3のペルフルオロアルキル基であり； $R^2$  はH、場合によりOH、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基もしくは炭素原子数3ないし6のシクロアルキル基により置換されていてもよい炭素原子数1ないし6のアルキル基、および炭素原子数1ないし3のペルフルオロアルキル基からなる群から選ばれ； $R^3$  は炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数3ないし6のアルケニル基、炭素原子数3ないし6のアルキニル基、炭素原子数3ないし7のシクロアルキル基、炭素原子数1ないし6のペルフルオロアルキル基および炭素原子数3ないし6のシクロアルキル基で置換されていてもよい

〔以下、(炭素原子数3ないし6のシクロアルキル)で略記する〕炭素原子数1ないし6のアルキル基からなる群から選ばれ； $R^4$  はこれが結合している窒素原子と一緒になってピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基および4-N-( $R^6$ )-ピペラジニル基からなる群から選ばれる1つを形成し； $R^5$  はH、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし3のアルコキシ基、 $NR^7R^8$  基および $CONR^7R^8$  基からなる群から選ばれ； $R^6$  はH、炭素原子数1ないし6のアルキル基、(炭素原子数1ないし3のアルコキシ)炭素原子数2ないし6のアルキル基、(ヒドロキシ)炭素原子2ないし6のアルキル基、

( $R^7$   $R^8$  N) 炭素原子数 2 ないし 6 のアルキル基、( $R^7$   $R^8$  NCO) 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、CON $R^7$   $R^8$  基、CSN $R^7$   $R^8$  基および C(NH)N $R^7$   $R^8$  基からなる群から選ばれ； $R^7$  および  $R^8$  は各々独立して H、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、(炭素原子数 1 ないし 3 のアルコキシ) 炭素原子数 2 ないし 4 のアルキル基および (ヒドロキシ) 炭素原子数 2 ないし 4 のアルキル基からなる群から選ばれる。) で表される化合物、その塩またはその溶媒和物の少なくとも一つを有効成分として含有する尿道内投与のための医薬組成物である。好ましい化合物は、シルデナフィルである。

本発明の第七の態様は、上記式 (III) で表される化合物、その塩またはその溶媒和物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための勃起不全の予防または治療に用いられる医薬組成物である。

本発明の第八の態様は、上記式 (III) で表される化合物、その塩またはその溶媒和物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための女性性機能不全の予防または治療に用いられる医薬組成物である。

15 本発明の第九の態様は、5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジーン-1-イルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する尿道内投与のための医薬組成物、特に、勃起不全の予防または治療用あるいは女性性的不全の予防または治療用の該組成物  
20 である。

本発明の医薬組成物の剤形は、尿道坐剤、尿道用クリーム、尿道用軟膏、尿道用ペースト、尿道用ゲル、尿道用懸濁液、尿道用分散液、尿道用液剤もしくは尿



道用ペレットであることが好ましい。また、本発明の薬剤を、体温で溶解する固体とするかもしくは挿入子表面に塗布することが好ましい。

本発明の第十の態様は、c GMP-PDE阻害作用を有する以下の公報に記載の化合物、その塩または溶媒和物の少なくとも一つを有効成分とすることを特徴とする尿道内投与のための医薬組成物である（特開昭52-100479号公報、特開昭53-103497号公報、特開昭61-236778号公報、特開昭62-30796号公報、特開昭62-30782号公報、特開昭63-196585号公報、特開平2-88577号公報、特開平2-1463号公報、特開平1-311067号公報、特開平3-145466号公報、特開平2-223580号公報、特開平2-42079号公報、特開平2-56484号公報、特開平2-40388号公報、特開平3-261785号公報、特開平2-193983号公報、国際公開WO93/12095号公報、特開平2-295977号公報、特開平2-295978号公報、国際公開WO91/19717号公報、国際公開WO93/06104号公報、国際公開WO93/07149号公報、国際公開WO93/07124号公報、特開平7-10843号公報、特開平5-222000号公報、特開平5-301857号公報、特開平6-192235号公報、特開平8-99962号公報、米国特許第5436233号公報、米国特許第5439895号公報、特開平7-188214号公報、国際公開WO94/00453号公報、米国特許第5294612号公報、国際公開WO94/05561号公報、国際公開WO94/19351号公報、国際公開WO94/29277号公報、特開平7-61949号公報、特開平7-89958号公報、国際公開WO95/06648号公報、国際公開WO

- 96/26940号公報、特開平7-126255号公報、特開平8-1885  
63号公報、特開平7-267961号公報、特開平7-285993号公報、  
特開平7-330777号公報、特開平8-143571号公報、国際公開WO  
96/05176号公報、特開平8-59681号公報、国際公開WO96/2  
58446号公報、特開平8-104679号公報、米国特許第5525604号  
公報、特開平8-253457号公報、特開平8-231545号公報、特開平  
8-231546号公報、米国特許第5541187号公報、国際公開WO96  
/28429号公報、国際公開WO96/28448号公報、特開平8-269  
060号公報、特開平8-269059号公報、国際公開WO96/32379  
10 号公報、特開平8-253484号公報、特開平8-311035号公報、特開  
平9-77764号公報、国際公開WO97/24334号公報、国際公開WO  
98/06722号公報、国際公開WO98/08848号公報、欧州公開EP  
636626号公報、国際公開WO97/19947号公報、国際公開WO97  
/19978号公報、国際公開WO96/32003号公報、国際公開WO97  
15 /03675号公報、国際公開WO97/03985号公報、特開平9-124  
648号公報、国際公開WO97/43287号公報、特開平10-67682  
号公報、国際公開WO98/16224号公報、国際公開WO98/16521  
号公報、独国公開DE19642319号公報、独国公開DE19642320  
号公報、独国公開DE19642322号公報、国際公開WO98/16507  
20 号公報、国際公開WO98/17668号公報、国際公開WO98/14448  
号公報、国際公開WO98/15530号公報、国際公開WO98/23597  
号公報、特開平10-120681号公報、特開平10-120680号公報、

- 特開平10-175972号公報、特開平10-182459号公報、国際公開WO98/31674号公報、国際公開WO98/32755号公報、国際公開WO98/40384号公報、独国公開DE19709126号公報、国際公開WO98/38168号公報、特開平10-245338号公報、国際公開WO98/30209号公報、特開平10-298062号公報、特開平10-81688号公報、国際公開WO98/49166号公報、米国特許第5824683号公報、国際公開WO99/00373号公報、国際公開WO99/00372号公報、国際公開WO99/00359号公報、米国特許第5854419号公報、特開平11-5794号公報、国際公開WO99/02161号公報、欧州公開EP911333号公報、国際公開WO99/24433号公報、国際公開WO99/28325号公報、国際公開WO99/21831号公報、独国公開DE19750085号公報、国際公開99/35142号公報、国際公開WO99/31065号公報、国際公開WO99/32460号公報、国際公開WO99/42444号公報、国際公開WO99/43674号公報、国際公開WO99/21558号公報、独国公開DE19812462号公報、国際公開WO99/43769号公報、国際公開WO99/42452号公報、国際公開WO99/51574号公報、国際公開WO99/54284号公報、国際公開WO99/54333号公報、独国公開DE19819023号公報、国際公開WO99/28319号公報；これら公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする)。

本発明の第十一の態様は、第十の態様に挙げたの公報に記載のcGMP-PDE阻害作用を有する化合物、その塩または溶媒和物の少なくとも一つを有効成分

とすることを特徴とする尿道内投与のため勃起不全の予防または治療用あるいは女性性的不全の予防または治療に用いられる医薬組成物である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

- 5    本発明の尿道内投与のための医薬組成物の有効成分である式（I）で表される化合物は、国際公開 97/45427 号公報に記載の顕著な PDE タイプ V 阻害作用と極めて高い酵素選択性を有する化合物である。

本明細書中の式（I）で表される化合物、その塩またはその溶媒和物は、国際公開 97/45427 号公報に記載の方法、またはそれに準ずる方法を用いるこ

- 10    とによって、製造することができる。

本願明細書中に記載の化合物の PDE 阻害活性を測定する方法は、国際公開 97/45427 に記載されている。

- 本願明細書中の式（III）で表される化合物は、国際公開 94/28902 号公報に経口で有効な勃起不能のためのピラゾロピリミジノン類として開示されて
- 15    おり、その化合物及び薬学的に許容できるそれらの塩、それらの製造方法、それらの cGMP-PDE 阻害活性を測定する方法は、欧州特許公開 463756 号公報及び欧州特許公開 526004 号公報に記載されている。

本明細書はこれら公報を引用し、本明細書の一部とする。

- 本発明に供されうる cGMP-PDE 阻害作用を有する化合物には、上記
- 20    式（I）、（III）で表される化合物及び前記第 10 の態様に記載の公報に記載の cGMP-PDE 阻害作用を有する化合物が含まれるが、さらに、以下に記載

のPDEタイプVの阻害作用を有する化合物も包含される。

- IC-351 (ICOS) ; 4-ブromo-5-(ピリジルメチルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロピル]-3(2H)ピリダジノン; 1-[4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノオノ]-6-クロロ-2-キナゾリニル]-4-ピペリジン-カルボン酸 モノナトリウム塩; (+)-シス-5,6a,7,9,9,9a-ヘキサヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニルメチル-5-メチル-シクロペント-4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)オン; フラズロシリン; シス-2-ヘキシル-5-メチル-3,4,5,6a,7,8,9,9a-オクタヒドロシクロペント[4,5]-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オン; 3-アセチル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシレート; 4-ブromo-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-(3-(4-クロロフェニル)プロポキシ)-3-(2H)ピリダジノン; 1-メチル-5-(5-ホルキノアセチル-2-n-プロポキシフェニル)-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ-(4,3-d)ピリミジン-7-オン; 1-[4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キナゾリニル]-4-ピペリジンカルボン酸 モノナトリウム塩; Pharmprojects No. 4516 (GlaxoWellcome); Pharmprojects No. 5051 (Bayer); Pharmprojects No. 5064 (協和発酵; WO96/26940); Pharmprojects No. 5069 (ScheringPlough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); Pharmprojec

ts No. 5890 (Merck) ; Pharmprojects No. 4  
999 (エーザイ) ; Pharmprojects No. 5410 (藤沢) ;  
E-4010 (エーザイ) ; E-4021 (エーザイ) ; Sch-51866  
(ScheringPlough) ; Sch-59498 (ScheringP  
5 lough) ; Bay-38-9456 (Bayer) ; EMD-86239  
(uMerck) ; E-8010 (エーザイ) ; SR265579 (Chino  
inPharmchemWorks, SanofiRech) ; UK-1145  
42 (ファイザー) ; UK-313794 (ファイザー) ; UK-343664  
(ファイザー) ; (本明細書はこれらの化合物を引用し本明細書の一部とす  
10 る)。

本発明の医薬組成物は、cGMP-PDE阻害作用を有する化合物、より好ま  
しくは、式(I)で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、  
医薬上許容される添加剤と組み合わせてもよい。より詳細には、基剤として油脂  
類(例; ラノリン、ワセリン、ハードファット(ウイテプゾール、ファーマゾー  
15 ル)、ポリエチレングリコール類)、乳化剤(非イオン界面活性剤(ポリオキシ  
エチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチ  
レンポリオキシプロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、モノステア  
リン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン等)、アニオン界面活性剤(ア  
ルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、N-アシルアミノ  
20 酸またはその塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩等)、カチオン  
界面活性剤(アルキルアンモニウム塩、アルキルベンジルアンモニウム塩等)、  
両イオン界面活性剤(酢酸ベタイン、レシチン等))、増粘剤(例; アクリル酸

- 共重合体（アクリル酸シクロフィブリン共重合樹脂等）、果糖、カルナウ  
バロウ、カンテン末、グリセリン、珪酸アルミニウムマグネシウム、精製ゼラチ  
ン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレン  
グリコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニル重合体（カーボポー  
5 ル（グッドリッチケミカル社製）、ハイビスワコー（和光純薬製））、マク  
ロゴール）、粘着剤（例；アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、珪酸アルミ  
ニウムマグネシウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、濃グリセリン、ヒドロキ  
シエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、メチルセ  
ルロース、流動パラフィン）、分散剤（例；アラビアゴム、アルギン酸プロピレ  
10 ングリコールエステル、カルボキシビニルポリマー、乾燥卵白、クエン酸ナトリ  
ウム、珪酸マグネシウム、結晶セルロース、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ス  
テアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、セチル硫酸ナトリウム、ソルビタ  
ン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、大豆油、デキストリン、トウモロコシデ  
ンブ、バレイショデンプン、乳糖、糖類（ショ糖、マルトースなどの二糖類、  
15 マンニトール、ソルビトールなどの糖アルコール）、ヒドロキシエチルセルロー  
ス、メチルセルロース、プロピレングリコール、ポリソルベート、マクロ  
ゴール、卵黄油）、可溶化剤（例；酒石酸、クエン酸、乳酸、L-アスパラギン  
酸、L-アルギニン、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、グリセリン、  
プロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル、精  
20 製ダイズレシチン、ソルビタン脂肪酸エステル、大豆油、ヒドロキシプロピルセ  
ルロース、プロピレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレ  
ンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポ

- リオキシプロピレングリコールポリソルベート、マクロゴール、マレイン酸、流動パラフィン)、安定剤(例;アミノ酸または塩(アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸)、キサンタンガム 等)、吸収促進剤(例;グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、
- 5 カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン)、溶解補助剤(例;ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン)、または懸濁化剤等一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせることで種々の尿道内投与に適した剤形とすることができる。
- 10 また、崩壊剤(例;トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース)、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル)、等張化剤(例;グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖)、pH調節剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液等の緩衝液)、酸化防止剤(例;アスコルビン酸、ブチルヒ
- 15 ドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、d1- $\alpha$ -トコフェロール)、緩衝剤、保存剤(例;パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム)、芳香剤(例;バニリン、1-メントール、ローズ油)、賦形剤(例;乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸)、結合剤(例;結晶セルロース、糖類(マンニトール、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシ
- 20 リトール)、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、マクロゴール)、滑沢剤(例;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、



タルク)、着色剤、香味等を添加しても良い。こうした剤形とは、尿道内投与に適した坐剤、クリーム、軟膏、ペースト、ゲル、懸濁液、分散液、液剤、ペレット等である。

- 尿道坐剤の場合、通常、細長い鉛筆状で、一端がやや細く尿道挿入に適するよ  
5 うな形状を有し、男性用は7～14 cm、女性用5～7 cmの長さで使用する。  
また、固形または半固形状の医薬組成物は、尿道内に投与する適当な大きさにするが、適宜調節でき、長さ1 cm以下の医薬組成物としても良い。

- 本発明組成物は、必要時に直接あるいはフレキシブルチューブ、押し出し  
瓶(squeeze bottle)もしくは尿道内に挿入可能な器具によって尿道内に一定量  
10 投与される。

本発明の薬剤の投与量は、1投与単位あたり1～1000 mg、好ましくは5  
～500 mg、さらに好ましくは10～300 mg、特に好ましくは20～20  
0 mgであるが、患者に応じて適宜増減できる。全量を1回あるいは2～6回に  
分割して投与することも可能である。

- 15 本発明の薬剤の1投与単位あたりの容量は、6 ml以下、好ましくは1～3 ml  
であり、患者個人の尿道の許容量に応じて適切な容量を選択する。

- 本発明組成物は、投与後数分から30分程度で効果が期待される。また、性的  
刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することもできる。また、女  
性性機能不全、例えば、性感(興奮状態)の欠如(触感障害、陰核感覚の欠如、  
20 膣の乾燥、尿失禁あるいは性交疼痛など)の症状を改善することが期待され  
る。

また、本発明の薬剤を、上記に記載の体温で溶解する適当な固体(基剤)もし

くは適当な挿入子に均一にコーティングした剤形としても良い。挿入子とは、薬学的に許容できるいかなる材料でも良く、また硬いものであってもよいが、快適さを考えれば、挿入を容易にするのに十分な硬さをもっただけの柔らかく、柔軟性のあるデバイスであることが望ましい。具体的には、天然ゴム、シリコン

5 ゴム、エチレンビニルアセテート (EVA) コポリマー、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリウレタン、ポリイソブチレンポリマー、などのような薬剤として許容できるさまざまな天然ゴムまたは合成ゴム、あるいはポリマー物質などである。

尚、上述の c GMP - P D E 阻害剤の尿道内投与に代替できるものとして、 c

10 GMP - P D E 阻害剤の針無注射による投与が挙げられる。c GMP - P D E 阻害剤の当該投与については上述の先行技術には一切開示がない。ここでいう針無注射とは、注射針を使わずに圧力により薬物を、例えば皮膚を通過せしめる注射方法をいい、薬物粉末を直接投与するタイプ（以下、「粉末タイプ」と記載

---

する）と薬液に圧力をかけて投与するタイプ（以下、「溶液タイプ」と記載

15 する）とに大別されうる。

かかる針無注射は、以下の説明に基づいて実施することができる。

針無注射のための医薬組成物は、c GMP - P D E 阻害剤、例えば前記式

(I) または (III) で表される化合物及び前記第 10 の態様に記載の公報に記載の c GMP - P D E 阻害作用を有する化合物、及び前記の P D E タイプ V の阻

20 害作用を有する化合物を、少なくとも一つ以上を含んでいればよく、針無注射に使用できる形態に調製して使用される。本組成物は、c GMP - P D E 阻害作用を有する化合物と医薬上許容される添加剤を適宜組み合わせても、添加剤をまっ

たく用いず、実質的100%の活性化化合物で調製して投与しても良い。

まず、「粉末タイプ」について説明する。

「粉末タイプ」で投与するための針無注射装置は、公知のものを使用することができ、例えば、国際公開第94/24236号公報、国際公開WO96/045947号公報、国際公開96/25190号公報、国際公開WO96/12513号公報、国際公開WO96/20022号公報あるいは国際公開WO97/34652号公報に記載されている。また、投与時の諸条件も記載がある。（本明細書はこれら公報を引用し、本明細書の一部とする。）

「粉末タイプ」に使用できる形態としての粉末の調製は、例えば、活性化化合物をスプレードライ法により微粉末に調製し、更に密度を高めるために圧力（0.5～12トン/インチ）をかけて固める。次いで、圧縮物をローラーミル、ボールミル、ジェットミル、SWE COミル、アトリッションミル、ハンマーミル、遊星ボールミルなどの通常の粉砕手段を用いて粉砕し、粒径を揃えることで行われる。この処理により、投与されるべき粉末は、必要な粒子サイズ、粒子の密度に調製される。粒子サイズは、0.1～250 $\mu\text{m}$ であり、0.1～150 $\mu\text{m}$ であることが好ましく、10～60 $\mu\text{m}$ であることがより好ましい。粒子の密度は、0.1～25 $\text{g}/\text{cm}^3$ の範囲であり、0.5～3.0 $\text{g}/\text{cm}^3$ であることが好ましく、0.8～1.5 $\text{g}/\text{cm}^3$ であることがより好ましい。上記粉末の調製において、医薬上許容される添加剤を加えることができる。活性化化合物と添加剤とを混合して調製する場合には、添加剤の総量は粒子体積の75%未満であることが好ましく、50%未満であることがより好ましい。添加剤粉末の添加は、上記調製工程のうち、a) スプレードライ法溶液形成

時、b) スプレードライ後の圧縮時、c) 粉碎後の造粒時のいずれでも可能である。上記粉末の調製法については、例えば、国際公開WO 97/48485号公報が参照される（本明細書は該公報を引用し本明細書の一部とする）。これらの粒子には、適当なコーティングを施し、持効性を持たせることも可能である。

- 5 投与部位へ注入する場合の速度は、 $200 \sim 2500 \text{ m/sec}$ にすることができる。経皮的に粉末を注入する場合には、 $50 \sim 1500 \text{ m/sec}$ の速度が好ましく、 $750 \sim 1000 \text{ m/sec}$ であることがより好ましい。

注入時の速度を高める方法には、例えばガス（窒素ガス、ヘリウムガス、炭酸ガス等）やばねなどによる圧力を利用する方法が挙げられる。投与用として使用  
10 される加圧用のガスは、不活性の無菌形態に適応可能であること、皮膚への浸透性などの点からヘリウムであることが好ましい。また、圧力により生じる衝撃波の速度を高める点から、空気より軽いことが望ましい。この時のガス圧力は、 $20 \sim 300$ 気圧となるようにするが、好ましくは $20 \sim 100$ 気圧であり、発生する超音速衝撃波は、速度マッハ1～マッハ8、好ましくはマッハ1～

- 15 マッハ3の範囲である。

「粉末タイプ」の針無注射用の医薬組成物の投与範囲は、直径 $20 \sim 30 \text{ mm}$ の範囲であることが好ましい。

次に、「溶液タイプ」について説明する。

- 「溶液タイプ」に使用できる形態には、溶液、懸濁液などの薬液がある。懸濁  
20 液の場合には、上記の粒子径の粉体を用いることが好ましい。「溶液タイプ」で投与するための針無注射装置は、公知のものを使用することができ、特表平7-509161号公報、特開昭63-315063号公報、あるいは特開平9

－ 9 9 0 8 2 号公報に記載されている。（本明細書はこれら公報を引用し本明細書の内容とする。）また、投与時の諸条件、例えば圧力や速度も記載されている。「液体タイプ」の投与範囲は、噴射用の孔の直径は、0.3 mm以下、好ましくは約0.1～0.2 mmである。

- 5 針無注射用の医薬組成物の投与は、陰茎に行われる。「粉末タイプ」を陰茎に投与する場合には、亀頭部分の粘膜内に投与することが好ましく、通常経皮に投与する場合より、低エネルギー、例えば90～10%に軽減した低速度あるいは低圧力で投与することが好ましい。

針無注射用の薬剤の投与量は、1投与単位あたり0.1～100 mg、好ましくは0.3～50 mg、さらに好ましくは0.5～20 mg、特別に好ましくは0.5～6 mgであるが、患者に応じて適宜増減できる。全量を1回あるいは2～6回に分割して投与することも可能である。「粉末タイプ」の場合は、0.5～20 mgであり、好ましくは、0.5～6 mgである。尚、「液体タイプ」の場合には、投与液の用量が0.1～0.5 mlとなるよう調製する。

- 15 針無注射用組成物は、投与後数分から30分程度で効果が期待される。また、性的刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することもできる。

針無注射による投与方法を用いると、針をもちいた海綿体内注射に比べ、投与部位、例えば陰茎の痛みまたは繊維化等の副作用や注射に伴う感染の懸念もなく、自己投与が可能で患者および医師の負担が小さい。

- 20 針無注射用の医薬組成物の投与は、陰茎以外の部位に経皮的または経粘膜的にも行うことができる。より詳細には、経皮的投与として、皮膚表面（皮内、皮下、筋肉内等を含む）が挙げられ、経粘膜的投与として、口腔の歯肉、頬また

は口蓋、膣、直腸、鼻または目の粘膜等が挙げられる。その際の薬剤の投与量は、陰茎への投与量より多くなる。

〔製剤例〕

次に本発明の尿道内投与のための医薬組成物の製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

（製剤例 1 尿道用ペレット剤）

後述の化合物 1 10 mg を常法にしたがって、1 mm 径、長さ 7 mm のペレット剤を調製した。

（製剤例 2 尿道用挿入子）

10 3 mm 径、長さ約 10 cm の EVA（エチレンビニルアセテートコポリマー、24% VA）棒の一端を丸く滑らかにした。9 mg の 1% 酒石酸水溶液、1 mg のプロピレングリコール、0.2 mg のヒドロキシセルロース及び 20 mg の化合物 1 等を含むゲル状コーティング混合物を調製し、棒のシャフト部全装荷量が 500 mg であるように浸せきコーティングを施した。コートされた棒状の残余  
15 の水分は蒸発させた。含有された化合物量は、一投与単位当たり約 2 mg である。

（製剤例 3 尿道坐剤）

化合物 1 60.0 g

Witepsol™H15 187.0 g

20 Witepsol™H15 187.0 g を 120℃ にて加熱溶融しておき、この一部（約 20 g）をとり、メノー乳鉢で化合物 1 60.0 g と共に十分練合しつつ、残りの Witepsol™H15 を徐々に加え、全体を均一に連合し

たのち、40℃に降温し、内径3mmのポリエチレンチューブに充填し冷却固化後、3.5cmに切断した。

(製剤例4 尿道坐剤)

	化合物1	58.2g
5	ポリエチレングリコール1500	180.0g
	ポリエチレングリコール4000	720.0g

化合物1 58.2gを乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、ポリエチレングリコール1500 180g、ポリエチレングリコール4000 720gを120℃で加熱溶解し、これらを混合後均一に練合したのち、40℃に降温し、内径3mmのポリエチレンチューブに充填し冷却固化後、7.0cmに切断した。

(製剤例5 尿道用ゲル剤)

	化合物1	30.0g
	酒石酸	3.0g
15	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208	2.0g

(表示粘度4000)

	メチルパラベン	0.1g
	プロピルパラベン	0.1g

上記成分を秤量した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208を除く各成分を均一に練合した。これに精製水40～50gを加えて混合した後、この液を攪拌しつつヒドロキシプロピルメチルセルロース2208を少量づつ加えた。

精製水を加え全量を 100 g とした。

(製剤例 6 尿道用ゲル剤)

	シルデナフィル	10.0 g
	酒石酸	1.0 g
5	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	2.0 g

(表示粘度 4000)

	メチルパラベン	0.1 g
	プロピルパラベン	0.1 g

上記成分を秤量した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 を除く

- 10 各成分を均一に混合した。これに精製水約 70 g を加えて混合した後、この液を攪拌しつつヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 を少量ずつ加えた。

精製水を加え全量を 100 g とした。

(製剤例 7 尿道用クリーム剤)

	化合物 1	1.2 g
15	プロピレングリコール	12 g
	ステアリルアルコール	20 g
	白色ワセリン	25 g
	HCO-60	4 g
	モノステアリン酸グリセリン	1 g
20	メチルパラベン	0.1 g
	プロピルパラベン	0.1 g

ステアリルアルコール、白色ワセリン、HCO-60 およびモノステアリン酸



グリセリンの各成分を約75℃に加熱して溶解した。別に化合物1、メチルパラベン、プロピルパラベンをプロピレングリコールに溶解し、精製水20gを加えて約75℃に加熱したものを、上記混合物に加え、攪拌して乳液とした後、攪拌しつつ徐々に冷却した。

5 (製剤例8 尿道用水性ゲル剤)

化合物1	4g
プロピレングリコール	10g
ハイビスワコー105 (和光純薬製)	2g
ジエチルアミン	2g

10 精製水にて全量 100g

化合物1のプロピレングリコール溶液、ハイビスワコー105を精製水に加え攪拌混合した後、ジエチルアミンを加えて増粘させ水性ゲル剤を調製した。

(製剤例9 尿道用液剤)

化合物1	10g
15 酒石酸	1g
塩化ベンザルコニウム	30mg

上記成分を秤量した後、精製水を加え全量を100mlとし、尿道用液剤を調製した。

[試験例]

20 次に、本発明の医薬組成物の1例についての薬理作用について述べるが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

(実験例)

雑種成犬（体重 7 Kg）を、ペントバルビタールナトリウム 25 mg/Kg 静脈内投与にて麻酔し、実験期間中後 5 mg/ml/hr の速度で持続静脈内投与を行い麻酔を維持した。ポリエチレンチューブの先端に装着した 21 G の注射針を陰茎海綿体内に刺入し、圧トランスジューサーを用いて海綿体内圧を測定した。

被検薬物は、製剤例 9 に従って調製し、1 mg/0.05 ml 及び 5 mg/0.05 ml となるように希釈した。

チューブ（SP45、夏目製作所）を尿道内へ約 15 cm 挿入し、体重 1 Kg 当たり 0.05 ml の容量で 15 秒間で被検薬物を尿道内に投与してから、5 分後、15 分後、30 分後に SNP（ニトロプルシッドナトリウム）1 µg/0.2 ml を陰茎海綿体内に 25 G の注射針を用いて 15 秒間で局所投与し、その内圧を検討した。被検薬物の投与前に同量の SNP を投与した時の上昇内圧（コントロール）を 100% とし、各容量投与後の SNP による海綿体内圧上昇を、表 1 に % で表示した。

15 被検薬物：9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-ピリド[3, 2, 1-jk]カルバゾール-4-オン メタンスルホン酸塩（化合物 1）

表 1 海綿体内圧上昇作用

	投与量 (mg/Kg)	海綿体内圧上昇 (%) (5分後)
化合物 1	1	181
化合物 1	5	215

SNPの投与により引き起こされる陰茎海綿体内圧上昇作用を、被検薬物は投与後5分後で増強した。被検薬物の投与30分後では、各投与量とも海綿体内圧上昇作用の増強作用は消失した。すなわち、尿道内投与により速やかに吸収が認められ、初回通過効果による影響もなく、かつ適切な持続時間が得られた。また、このとき、全身血圧の低下を含む循環動態に対する副作用はまったく認められなかった。

以上より、本発明組成物の有効成分である上記式(1)で表され、顕著なPDEタイプV阻害作用と極めて高い酵素阻害選択性を有する化合物は、尿道内投与により速やかに吸収され、SNPによる犬の陰茎海綿体内圧上昇作用を増強することが示された。

従って、本発明組成物は、速やかな吸収と適切な薬効持続時間が得られ、持続勃起症を引き起こさない。勃起不全に用いる場合には、性的刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することも可能である。また、消化管や肝臓による初回通過効果を受けず、消化器系の副作用がない。海綿体注射や従来の尿道内投与製剤に比べ、陰茎の痛みまたは繊維化等の副作用の懸念もなく、自己投与が可能で患者および医師の負担が小さい。経口投与に比べ、シルデナフィルで知ら

れている様な食餌による薬物吸収の影響を受けることがない。また、低血圧などの全身性の作用もなく、副作用の少ない安全性の高い組成物として使用でき、他の投与経路に比べ簡便で有用である。

#### 産業上の利用可能性

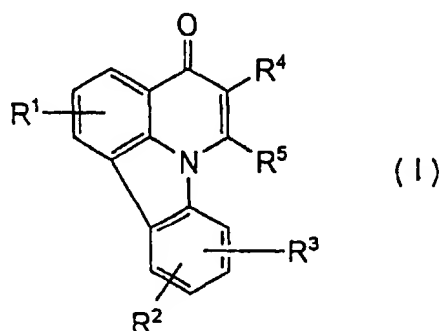
- 5 本発明の尿道内投与用医薬組成物の有効成分のPDE-V阻害作用を有する化合物は、極めて高いPDEタイプV酵素阻害選択性を有しており、降血圧作用が弱い。また、毒性は極めて低く、持続勃起症等の副作用も少ないため、臨床あるいは動物においても医薬として有用であり、特に勃起不全の予防または治療あるいは女性性機能不全予防または治療に効果を挙げることが期待される。
- 10 本発明の尿道内投与用組成物は、速やかな吸収と適切な薬効持続時間が得られ、持続勃起症を引き起こさない。勃起不全に用いる場合には、性的刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することも可能である。また、消化管や肝臓による初回通過効果を受けず、消化器系の副作用がない。針を用いた海綿体内注射や従来の尿道内投与製剤に比べ、陰茎の痛みまたは繊維化等の副作用の懸念もなく、自己投与が可能で患者および医師の負担が小さい。経口投与に比べ、シルデナフィルで知られている様な食餌による薬物吸収の影響を受けることがない。また、低血圧などの全身性の作用もなく、副作用の少ない安全性の高い組成物として使用でき、他の投与経路に比べ簡便で有用である。

本発明医薬組成物は、尿道からの海綿体内への吸収を促進するための吸収促進

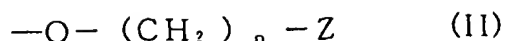
- 20 剤やイオントフォレシス等の薬物送達システムを用いることもできる。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I) で表される化合物、その塩およびその溶媒和物からなる群から選択される少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする尿道内投与のための医薬組成物。



(式中、 $R^1$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基およびピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または下記式 (II)



- (式中、Zは、水素原子、カルボキシ基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基あるいは炭素原子数1もしくは2のアルキル基
- 5 で1または2置換されていてもよいカルバモイル基、1個の水酸基またはメルカプト基で置換されていてもよい炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシ基または炭素原子数1もしくは2のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジニルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、アミノ基、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシ
- 10 メチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1もしくは2のアルコキシカルボニル基で1置換されていてもよいピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、および4-メトキシフェノキシ基からなる群から選ばれ、nは1ないし6を表す)であり；R<sup>2</sup>
- 
- は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていても
- 15 良いメルカプト基、保護されていてもよいアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、4-モルホリルアセチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボ
- 20 キシル基・フェニル基およびピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていてもよい炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、および1個の炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい炭素原子数

- 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基からなる群から選ばれ； $R^3$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、および炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基からなる群から選ばれ； $R^4$  は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良いカルボキシ基、フェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、4-モルホルルカルボニル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基およびアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に 1 または 2 置換されていても良いベンジル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、および炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基からなる群から選ばれ； $R^5$  は、水素原子またはメチル基であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  が同時に水素原子であるときは、 $R^4$  は、水素原子、ベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基またはフリルメチル基ではない。)
- 20 2. 勃起不全または女性性的不全の予防もしくは治療のために用いられる請求の範囲 1 に記載の医薬組成物。
3. 剤形が、尿道坐剤、尿道用クリーム、尿道用軟膏、尿道用ペースト、尿道

用ゲル、尿道用懸濁液、尿道用分散液、尿道用液剤もしくは尿道用ペレットである請求の範囲 1 または 2 に記載の医薬組成物。

4. 薬剤を、体温で溶解する固体とするかもしくは挿入子表面に塗布することを特徴とする請求の範囲 1 ないし 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

5 5. 前記式 (I) で表される化合物、その塩およびその溶媒和物からなる群から選択される少なくとも一つを尿道内に投与する勃起不全の予防もしくは治療方法。

6. 勃起不全の予防もしくは治療用薬剤の製造のための前記式 (I) で表される化合物、その塩およびその溶媒和物からなる群から選択される少なくとも一つ

10 の使用。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06752

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/475, A61P15/00, 15/10, 43/00, C07D471/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/475, A61P15/00, 15/10, 43/00, C07D471/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	WO, 9926946, A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 June, 1999 (03.06.99) (Family: none)	1-4, 6
PY	WO, 9853819, A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 December, 1998 (03.12.98) (Family: none)	1-4, 6
Y	WO, 9745427, A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 December, 1997 (04.12.97) (Family: none)	1-4, 6
Y	WO, 9116021, A (ALZA CORP), 31 October, 1991 (31.10.91) & EP, 526566, A & JP, 05506800, A	1-4, 6
Y	EP, 357581, A (AMSU LTD), 07 March, 1990 (07.03.90) & WO, 9002545, A & JP, 04501707, A	1-4, 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 February, 2000 (07.02.00)Date of mailing of the international search report  
15 February, 2000 (15.02.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06752

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claim 5 relates to a method for treatment of the human body by therapy, which does not require an international search report by the International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/475, A61P15/00, 15/10, 43/00, C07D471/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/475, A61P15/00, 15/10, 43/00, C07D471/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PY	WO, 9926946, A (持田製薬株式会社), 03.06月. 1999 (03.06.99) (ファミリーなし)	1-4, 6
PY	WO, 9853819, A (持田製薬株式会社), 03.12月. 1998 (03.12.98) (ファミリーなし)	1-4, 6
Y	WO, 9745427, A (持田製薬株式会社), 04.12月. 1997 (04.12.97) (ファミリーなし)	1-4, 6
Y	WO, 9116021, A (ALZA CORP), 31.10月. 199 1 (31.10.91) & EP, 526566, A & JP, 05506800, A	1-4, 6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.02.00

国際調査報告の発送日

15.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

種 村 慈 樹

4P

7624

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 5 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及び  
PCT規則 39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対  
象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい  
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に  
従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求  
の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追  
加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納  
付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載  
されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。